

< Editorial comment >

Pulmonary Arteriovenous Malformation

大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学 小児発達医学講座小児科 松下 享

Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) が小児循環器領域で特に注目を集めるようになったのは、種々の複雑心疾患に対して cavopulmonary shunt が行われ、その成績が安定しだした頃と思われる。重篤な術後遠隔期合併症の一つとして PAVM が注目され、多くの研究が成されてきたにもかかわらず未だこの合併症に対する明確な解答は得られていない。竹内論文では PAVM の発生が多いとされる多脾症候群に注目し、病理学的検討から本症候群では PAVM を形成する血管が出生後から存在し、種々の要因と時間的経過から次第に顕性化してくるのではないかとしている。

今回は先天性心疾患に合併する PAVM、特に cavopulmonary shunt 後に発生する PAVM の成因についての文献的考察を行い、今後の展望についても私見を述べることでその責務を果たしたい。

1. PAVM 発生に関する臨床的研究の変遷

先天性心疾患に関連した PAVM の発生については、以前から古典的なグレン手術 (classical Glenn) 後遠隔期に認められることが報告されてきた¹⁾。本手術では、上大静脈と右肺動脈を直接端々吻合することから上大静脈からの血流が直接右肺動脈へと流れ、また駆出力を欠くことから肺内血流分布は重力の影響を強く受けて下肺野に多く分布するようになる²⁾。そしてこのような血流の下肺野での異常分布や非拍動流であることなどの肺循環の特殊性が、PAVM 発生の原因の一つであると考えられてきた。しかしながら同じ肺循環動態の特徴を有すると考えられる Fontan 手術や Bidirectional cavopulmonary shunt (BCPS) 術後の症例では、PAVM 発生の報告がほとんどない。Fontan 手術後の肺血流分布が必ずしも classical Glenn 術後の分布とは同等ではないこと³⁾や、BCPS 術後は比較的早期に Fontan 型手術が行われるために BCPS 術後の遠隔期評価が十分にできていないことなど、必ずしも classical Glenn 術後と同じレベルで比較はできないが、classical Glenn 後の PAVM の発生率が必ずしも高率ではないこと²⁾、cavopulmonary shunt 時の年齢により遠隔期 PAVM の発生率が異なること⁴⁾など、血行動態的要因だけから PAVM の発生を説明することは困難であると思われる。

近年、このような血行動態的な成因論に加え、肝静脈血が PAVM 発生に関与しているとする報告がなされた⁵⁾。実際、下大静脈欠損症例に対する上大静脈-肺動脈吻合術 (Total cavopulmonary shunt⁶⁾) 後には肝静脈は直接心房に還流しており肺血管床には流れていない。そしてこの状況下で遠隔期に PAVM の発生を多く経験する⁷⁾。また肝静脈血が片側肺にだけ灌流している場合には、対側の肺にだけ PAVM が生じることも報告されている⁵⁾。このように肝静脈血が肺循環動態に影響を及ぼしているとする報告は、先天性心疾患領域からだけでなく肝疾患領域からも行われてきた。成人の肝硬変患者や先天性胆道閉鎖症の患児にも PAVM が合併することが報告されており^{8,9)}、単に解剖学的な肝静脈還流部位の異常だけでなく、肝静脈血の成分異常や肝臓をバイパスするような静脈血の存在も PAVM 発生に何らかの影響を及ぼしているものと考えられる。事実、先天性心疾患合併例では肝静脈血を肺血管床に還流させることにより¹⁰⁾、また肝疾患例では肝臓移植を行うことにより PAVM が消失したとする報告もあり¹¹⁾、肝臓が PAVM 発生に大きく関与していることは揺るぎない事実と思われる。一方で、心疾患を合併しない多脾症候群にも PAVM の合併が多く認められる¹²⁾。今回の竹内論文と同様に PAVM は多脾症候群が有する特徴とも考えられるが、多脾症候群の中には PAVM を合併しない症例も多く報告されており⁵⁾、さらなる検討が望まれる。

2. PAVM と肝疾患

肝静脈が肺血管床に灌流しないことによる PAVM の発生に関しては、肝静脈内の血管新生抑制因子の存在や血管作動性物質の関与などが考えられる¹³⁾。また肝硬変や胆道閉鎖症患者の場合は、肝臓で代謝されない物質の存在が PAVM 発生に影響を及ぼしていることも考えられる。実際、PAVM の患者の血液内にはグルカゴンやソマトスタチンが正常以上に含まれていたとする報告があるが^{14,15)}、これらの意味については未だ明らかではない。

一方で、胆道閉鎖症をはじめ門脈圧亢進症を有する患者の中には肺高血圧症を合併する症例がある (portopulmonary hypertension)。我々の経験でも同じ胆道閉鎖症でありながら遠隔期に肺高血圧症を合併した症例¹⁶⁾と PAVM を合併した症例があり、何らかのメカニズムの違いがこのような血管収縮を主体とした病態と血管拡張を主体とした病態に分かれるものと考えられる。PAVM 発生の原因を探る上でも興味深い現象と思われる。

3. 今後の展望

Fontan 型手術を含め種々の右心バイパス手術が良好な成績を上げている今日、致死的な遠隔期合併症の 1 つである PAVM に関しては未だその発生機序が明らかにはされていない。従来からの血行動態的検討や臨床的研究から PAVM 発生に影響する因子については種々検討されてきたが、それだけで PAVM の発生を説明するには不十分である。肝静脈血の関与という生化学説も有力であるが詳細は未だ明らかにはされていない。さらなる研究は血管生物学 (Vascular biology) を用いたアプローチ法に期待がかかる。分子生物学的手法を用いた血管新生や血管作動性物質に関する研究が、PAVM をはじめ従来の研究方法では明らかにされなかったいくつかの難問を解決してくれるものと期待する。小児循環器領域の新しい戦力として大いにその発展が望まれる。

参考文献

- 1) McFaul RC, Tajik AJ, Mair DD, Danielson GK, Seward JB : Development of pulmonary arteriovenous shunt after superior vena cava-right pulmonary artery (Glenn) anastomosis. Report of four cases. *Circulation* 1977 ; 55 : 212 216
- 2) Cloutier A, Ash JM, Smallhorn JF, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD, Rabinovitch M : Abnormal distribution of pulmonary blood flow after the Glenn shunt or Fontan procedure : risk of development of arteriovenous fistulae. *Circulation* 1985 ; 72 : 471 479
- 3) Matsushita T, Matsuda H, Ogawa M, Ohno K, Sano T, Nakano S, Shimazaki Y, Nakahara K, Arisawa J, Kozuka T, Kawashima Y, Yabuuchi H : Assessment of the intrapulmonary ventilation-perfusion distribution after the Fontan procedure for complex cardiac anomalies : Relation to pulmonary hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 15 : 842 848
- 4) Kawashima Y : Cavopulmonary shunt and pulmonary arteriovenous malformations. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 930 932
- 5) Srivastava D, Preminger T, Lock JE, Mandell V, Keane JF, Mayer Jr JE, Kozakewich H, Spevak PJ : Hepatic venous blood and the development of pulmonary arteriovenous malformations in congenital heart disease. 1995 ; 92 : 1217 1222
- 6) Kawashima Y, Kitamura S, Matsuda H, Shimazaki Y, Nakano S, Hirose H : Total cavopulmonary shunt operation in complex cardiac anomalies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984 ; 87 : 74 81
- 7) Bernstein HS, Ursell PC, Brook MM, Hanley FC, Silverman NH, Bristow J : Fulminant development of pulmonary arteriovenous fistulas in an infant after total cavopulmonary shunt. *Pediatr Cardiol* 1996 ; 17 : 46 50
- 8) Krowka MJ, Cortese DA : Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *Clin Chest Med* 1989 ; 10 : 593 615
- 9) Baebe T, Lasay J, Grimon G, Devictor D, Sardet A, Gauthier F, Houssin D, Bernard O : Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 571 579
- 10) Shah MJ, Rychik J, Fogel MA, Murphy JD, Jacobs ML : Pulmonary AV malformations after superior cavopulmonary connection : Resolution after inclusion of hepatic veins in the pulmonary circulation. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 960 963
- 11) Hasegawa T, Kamiyama M, Azuma T, Sasaki T, Okada A, Miwatani T, Matsushita T : Reversal of intrapulmonary arteriovenous shunting detected by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography after liver transplantation. *Transplantation* 2000 ; 69 : 672 675
- 12) Amodeo A, Di Donato R, Carotti A, Marino B, Marcelletti C : Pulmonary arteriovenous fistulas and polysplenia syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 107 : 1378 1379
- 13) Knight WB, Mee RBB : A cure for pulmonary arteriovenous fistulas? *Ann Thorac Surg* 1995 ; 59 : 999 1001
- 14) Krowka MJ, Cortese DA : Hepatopulmonary syndrome : an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990 ; 11 : 138 142
- 15) Kawata H, Kishimoto H, Ikawa S, Ueno T, Nakajima T, Kayatani F, Inamura N, Nakada T : Pulmonary and systemic arteriovenous fistulas in patients with left isomerism. *Cardiol Young* 1998 ; 8 : 290 294
- 16) Soh H, Hasegawa T, Sasaki T, Azuma T, Okada A, Mushiaki S, Kogaki S, Matsushita T, Harada T : Pulmonary hypertension associated with postoperative biliary atresia : Report of two cases. *J Pediatr Surg* 1999 ; 34 : 1779 1781